Beiträge

zur

Feststellung der Nikotinwirkung

bei den

Intoxikationserscheinungen der Tabakraucher.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde in der Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe

vorgelegt am 23. Februar 1890

der

hohen medizinischen Fakultät

der

Friedrich-Alexander-Universität Erlangen

von

Paul Witeczek

aus Benkowitz i. Schlesien.

Druck von Max Hoffmann, Leipzig-Reudnitz.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät.

Referent: Herr Prof. Dr. J. Rosenthal.

Tag des Rigorosum: 10. März 1890.

Seinem hochverehrten Lehrer

Herrn Pfarrer Carl Wallowy

aus Dankbarkeit gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545817_0142

Nachdem Vauquelin bereits im Jahre 1809 das Vorhandensein eines scharfen, flüchtigen Prinzips im Tabake durch Versuche nachgewiesen hatte, und später Posselt und Reimann im Jahre 1828 die Darstellung der darin enthaltenen, flüchtigen, uns interessierenden Base, des Nikotins gelungen war, versuchten im Laufe der folgenden Dezennien eine Reihe von Forschern durch zahlreiche Experimente an verschiedenen Tierspezies die physiologische Wirkung dieses Alkaloids auf den tierischen Organismus zu ergründen und festzustellen. Die diesbezüglichen Angaben der betreffenden Autoren über die erhaltenen Resultate stimmen im Allgemeinen so sehr überein, dass man wohl diese Aufgabe als gelöst erachten darf. Im Folgenden will ich kurz auf die wichstigsten physiologischen, experimentell als sicher erwiesenen Wirkungen des Nikotins eingehen.

Das Nikotin, auf den Organismus appliziert, wirkt zunächst lokal irritierend, was nach Anwendung mässiger Dosen und Konzentration desselben auf die Schleimhaut des Mundes, Rachens, der Nase und Konjunktiva des Auges aus den Entzündungserscheinungen dieser Organe besonders deutlich hervortritt*. Gelangt ferner

---

[1]) Kölliker, Arch. path. anath. X 257., Krocker, Dissert. über die physiologische Wirkung des Nikotins, Wachenfeld, De nicotini effectu in organismum animalem.

das Nikotin in hinreichender Menge (bei Menschen etwa 0,03—0,08 [Wertheim], Hunden 0,05—0,1, Kaninchen 0,025 [Posselt und Reimann], Fröschen 0,025—0,25 [Wachenfeld]), sei es durch Resorption von den Schleimhäuten des Körpers aus, sei es direkt durch Injektion ins Blut, so machen sich in verhältnismässig kurzer Zeit seine toxischen Wirkungen geltend. Nach L. von Praag tritt diese Wirkung am heftigsten auf in absteigender Reihe bei direkter Einführung des Giftes ins Blut, auf die Zunge und Konjunktiva, andrerseits fand Janssen bei seinen Versuchen, dass die subkutane Applikation bei den Fröschen minder energisch wirkt, als die interne vom Magen aus. Ferner beobachtete Wachenfeld, dass bei einem Hunde die Intoxikationserscheinungen früher und intensiver bei hoher als bei niederer Zimmertemperatur eintreten, dass ferner von gerb- oder citronensaurem Nikotin dem Säuregehalte entsprechend mehr zur Vergiftung nötig ist als von reinem Nikotin. Ein direkter Zusatz auch nur geringer Mengen von Nikotin zu frischem Blute vermindert seine Gerinnungsfähigkeit und färbt dasselbe schwarzrot durch rasche Vernichtung der roten Blutkörperchen, die teils ganz zerstört, teils geschrumpft und blass sind, was zuerst Krocker konstatierte. Darauf bezog er auch die dunkelrote Farbe des Blutes bei Tieren, die durch Nikotin vergiftet sind, während Andere diese Farbenveränderung als Folge der Übersättigung des Blutes mit Kohlensäure ansehen, indem hierbei durch die spastischen Krämpfe der Respirationsorgane die Sauerstoffzufuhr einerseits und Kohlensäureausscheidung andrerseits behindert resp. aufgehoben wird. Letztere Ansicht stützt sich auf die Thatsache, dass man die Blutkörperchen im vergifteten Tiere erhalten vorfindet und dass das Blut an der Luft sich wieder normal rötet. (Kölliker, Wachenfeld u. a. m.) Die bei weitem wichtigste Ein-

wirkung des Nikotins jedoch bezieht sich auf das periphere und zentrale Nervensystem des Körpers. Krocker und Robin glauben an eine indirekte Wirkung dieses Giftes auf das Nervensystem als Hauptursache der toxischen Erscheinungen, indem sie annehmen, dass das vergiftete Blut als Erstickungsblut einen zentralen Reiz resp. eine Lähmung auf das ganze Nervensystem ausübe. Andere dagegen behaupten, infolge ihrer Versuche und Beobachtungen an Tieren eine primäre Affektion der Nerven und ihrer Zentra annehmen zu müssen. Im allgemeinen steht es nun fest, dass Nikotin in kleinen Dosen dem tierischen Organismus in irgend einer Weise einverleibt auf das Nervensystem zunächst reizend, später beruhigend, in einmaligen grossen oder längere Zeit fortgesetzten kleineren Mengen dagegen überreizend und blitzschnell lähmend wirkt. (Truhart, Schmiedeberg, Ostroumoff, Heidenhain.) Nach Rossbach tritt die Lähmung ein durch Schwächung der hemmenden Zentra auf Kosten der vermehrten Reizung der motorischen Nerven, welche letztere schliesslich gleichfalls durch Erschöpfung oder Lähmung ihre Funktion einbüssen. Uber den direkten Einfluss des Nikotins auf das Grosshirn und seine psychischen Funktionen konnten die Versuche an Tieren, welche ihre subjektiven Symptome nicht verraten, keinen genügenden Aufschluss geben. Man konnte nur nach grösseren Gaben allgemeine Unruhe mit Schwindel, mehr oder weniger deutliche Zeichen von Benommenheit und allgemeiner Depression, sowie eine Störung des Bewegungsvermögens wahrnehmen, welche Erscheinungen auf eine direkte Beinflussung des Grosshirns hinweisen im Sinne anfänglicher Reizung und späterer Lähmung desselben. Die auftretenden klonischen und tonischen Krämpfe, die bei den Vergiftungen mit Nikotin beobachtet werden, sind lediglich durch primäre Reizung gewisser gangliöser Elemente der medulla oblongata bedingt, was

zum teil auch für den allervordersten Rückenmarksabschnitt der grauen Substanz gilt. (E. Heubel.) Die Bewegungsnerven der Extremitäten werden nach den Untersuchungen von Amagat früher gelähmt, als die der Respirationsorgane. Ferner wurde beobachtet, dass unter Einwirkung kleiner Nikotindosen die Körpertemperatur etwas steigt, nach tötlichen Gaben dagegen besonders in der Lähmungsperiode fällt. Doch sind die Angaben darüber noch zu zweifelhaft, um daraus auf eine etwa vorhandene Wirkung des Nikotins auf die nervösen Zentra der Wärmeregulierung schliessen zu dürfen. Man könnte diese Erscheinung vielleicht in Zusammenhang bringen mit der hierbei beobachteten Zunahme des arteriellen Blutdruckes und der beschleunigten Blutzirkulation im Anfange der Intoxikation. Die Schleim-, Speichel- und Schweissdrüsen secernieren anfangs und bei geringeren Graden der Vergiftung abnorm stark, um bei andauernder Nikotineinwirkung oder bei höheren Graden derselben ihre Funktion völlig einzubüssen. (Heidenhain, Luchsinger, Truhart.)

Die Einwirkung des Nikotins auf die Muskeln ist eine sekundäre und geschieht durch ihre zugehörigen Nerven, wobei die glatten Muskeln viel rascher und lebhafterer reagieren als die quergestreiften. Eine ganz besondere Aufmerksamkeit wurde von vielen Forschern dem Herzen zugewandt und das Verhalten dieses Muskels diesem Gifte gegenüber beobachtet und festgestellt. So fand man, dass eine ganz kleine Dosis Nikotin in der Regel zunächst eine auffallende Verlangsamung des Herzschlages [Truhart, Schmiedeberg] mit einer Verstärkung desselben verbunden, ja sogar Stillstand desselben in Diastole verursachen kann (Scé), was auf einer Reizung der im Herzen belegenen peripherischen Vagusendungen beruht, unabhängig von centralen Einflüssen. (Rosenthal, Schmiedeberg.) Nach

kurzer Zeit tritt Steigerung der Pulsfrequenz ein, was bei grossen Dosen sofort in erhöhtem Masse beobachtet werden kann. Mit dieser Frequenzsteigerung verlieren die Einzelpulse an Umfang, die systolische Erhebung der Pulswellen nimmt an Grösse nur mässig, die diastolische Senkung an Tiefe bedeutend ab. (Heidenhain) Diese Pulsbeschleunigung ist bedingt durch die eintretende Erschöpfung oder Lähmung der zu den im Herzen liegenden Hemmungsganglien gehenden peripherischen Vagusenden und der gleichzeitigen Erregung des im verlängerten Marke befindlichen motorischen Herznervenzentrums. Das endliche Langsamwerden resp. Erlöschen der Herzbewegungen ist eine Folge der schliesslichen Lähmung der muskulomotorischen Ganglien im Herzen, die immer zuletzt eintritt, sodass darin die Beobachtung, dass das Herz noch einige Zeit nach dem scheinbaren Tode des Versuchstieres sich noch deutlich bewegt, ihre Erklärung findet. (Truhart, Schmiedeberg).

Auf die Beeinflussung der glatten Muskeln durch Nikotin, will ich nur andeutungsweise eingehen. Bei kleinen Dosen werden die Hemmungsnerven der Hauptgefässe gereizt, bei grossen dagegen die peripheren Gefässe gelähmt, (Heidenhain), der arterielle Druck steigt zugleich mit eintretender Verengung der kleinen Arterien und später erschlafft die Gefässmuskulatur, die Gefässe erweitern sich mit nachfolgendem Sinken des Blutdruckes. Diese anfängliche Arterienverengung und Blutdrucksteigerung beruht auf Reizung des im verlängerten Mark liegenden Gefässnervencentrums (Surminsky, Uspeusky).

Die Einwirkung des Nikotins auf den Darm äussert sich in lebhaften, peristaltischen Bewegungen desselben, die nach starken Dosen fast augenblicklich eintreten und bis zum stärksten Tetanus sich steigern können.

(Nahse, Truhart). Darauf folgt durch Erschlaffung ein Zustand der Ruhe, wobei die anfängliche Injektion vollkommen in Erblassung des Darms übergeht. Die Einwirkung des Giftes nämlich geht durch die Darmganglien vor sich, die analog dem Grosshirn auf dasselbe reagieren. (Basch, Oser, Truhart).

Truhart beobachtete ferner Kontraktionen des Uterus (Aborte), ebenso eine krampfhafte Aktion der Blasenmuskeln (Urinentleerung.)

Nach Grünhagen verengt sich anfangs die Pupille (Reizung-), später erweitert sie sich (Lähmung des Oculomotorius). Das Athmen wird durch mässige Nikotingaben und im Anfange stärkerer Vergiftung beschleunigt, verlangsamt sich aber später bis zu vollständigem Stillstande, nachdem es vorher abgebrochen, krampfhaft und unregelmässig geworden ist. Diese Erscheinung geht vom Centrum der Athmung aus. (Rosenthal).

Die Erscheinungen der Nikotinvergiftung lassen sich demnach kurz als anfängliche Reizung und spätere Lähmung des Nervensystems bezeichnen.

Zur Erläuterung des Obengesagten möge folgende von Dr. J. L. von Praag aufgestellte Tabelle dienen, in welcher die Dauer der Vergiftung in Bezug auf die benutzten Tiere, Gabe, Form und Applikationsweise, sowie der Anfang und das Ende der Wirkung angegeben ist.[1])

Da nun bekanntlich der Tabak einen relativ bedeutenden Gehalt an Nikotin hat, so ist es wohl erklärlich, dass man der Frage, welchen Einfluss die hauptsächlichste Art des Tabakgenusses, das Rauchen, auf den Organismus habe resp. in wieweit die bei den Tabakrauchern öfter beobachteten Intoxikationserscheinungen auf die Wirkung des Nikotins zu beziehen seien,

---

[1]) Virchow's Archiv für pathalog. Anatomie und Physiologie B. VIII. S. 86.

Tabelle.

	No.	Gabe.	Form.	Applikationsort.	Anfang.	Ende.
Hunde.	1.	4 Tropfen	rein	Zunge	sogleich	wiederhergestellt nach 3 Stunden.
	2.	11 „	„	Rückenwunde	nach 1 Min.	„ „ 6 „
	3.	4 „	„	Zunge	sogleich	tot nach 4 Minuten.
	4.	2 „	in Alkohol	„	„	wiederhergest. nach 1 St. 15 Min.
Katze.	5.	2 „	rein	„	„	tot nach 3 Minuten.
Hunde.	6.	2 „	in Alkohol	Drosselader	nach 30 Min.	wiederhergest. nach 24 Stunden.
	7.	4 „	„ „	„	„ 1 „	tot nach 5 Minuten.
Kaninchen.	8.	3 „	rein	Zunge	„ 30 Sek.	„ „ $4^1/_2$ „
	9.	1 „	„	Auge	sogleich	„ „ 21 Sekunden.

ein eingehenderes Interesse zuwendete. Allerdings ist die Anzahl der Forscher, welche sich mit dieser Frage beschäftigt haben, nicht eben bedeutend zu nennen; dazu kommt noch der Umstand, dass einige derselben auf das Unwiderleglichste nachgewiesen zu haben glauben, dass im Tabakrauche keine Spur von Nikotin vorhanden sei, während Andere mit der nämlichen Bestimmtheit behaupten, dass sie selbst sehr erhebliche Mengen Nikotin aus dem Rauchprodukte abgeschieden haben. Die Vertreter der ersteren Ansicht sind besonders Eulenberg und Vohl.[1]) Diese unterwarfen den Tabakrauch einer eingehenden Untersuchung sowohl in chemischer, als auch in physiologischer Beziehung und kamen zu dem Schlusse, dass sämmtliches Nikotin durch den Rauchprozess zerstört werde und dass die intensive Intoxikationswirkung des Tabakrauches nur den in demselben enthaltenen Pikolin- resp. Pyridinbasen zuzuschreiben sei. Für den Hauptversuch wurden 100 Stück Zigarren mittels eines Aspirators geraucht, und zwar 50 als solche und 50 zerschnitten aus einer Pfeife. Der Rauch wurde erst durch conzentrierte Kalilauge und dann durch verdünnte Schwefelsäure geleitet; auch die nicht verdichtbaren Gase wurden aufgefangen. Rein erhalten und analysiert wurden:

Ein Kohlenwasserstoff von der Formel $C_{38} H_{18}$
Pyridin . . . . . $C_5 H_5 N$.
Pikolin . . . . . $C_6 H_7 N$.
Latidin . . . . . $C_7 H_9 N$.
Collidin . . . . . $C_8 H_{11} N$.
Parvulin . . . . . $C_9 H_{13} N$.
Corindin . . . . . $C_{10} H_{15} N$.
Rubidin . . . . . $C_{11} H_{17} N$.
Viridin . . . . . $C_{12} H_{19} N$.

[1]) Vierteljahresschrift für gerichtliche und öffentliche Medizin, N. F. Bd 14. 249.

Ferner wurden mit Sicherheit nachgewiesen: Kohlensäure, Cyanwasserstoff, Schwefelwasserstoff, Ameisen-, Essig-, Propion-, Butter-, Valerian-, Karbolsäure und Kreosot, dann mehrere Kohlenwasserstoffe aus der Acetylenreihe, endlich Ammoniak, Methan und Kohlenoxyd.

Unter denen, die Nikotin im Tabakrauch gefunden haben, sind Heubel[1]), Le Bon[2]), E. T. Pease[3]) und Kissling[4]) hervorzuheben. Die ungenügenden Resultate, welche die drei ersten Autoren bei ihren Versuchen erhalten haben, sowie das zum Teil unzweckmässige und mangelhafte Verfahren bei der Darstellung des Nikotins aus dem Rauche, veranlassen mich von einer eingehenderen Besprechung dieser Darstellungsmethoden abzusehen und im folgenden nur die Kissling'sche Methode einer besonderen Behandlung zu unterziehen.

Kissling liess den durch ein längeres Kühlrohr geleiteten Rauch der mittels eines Aspirators gerauchten Zigarren durch ein System von 5 Flaschen aufsaugen: die erste und dritte dieser Flaschen war leer, die zweite enthielt Alkohol, die vierte verdünnte Schwefelsäure, die fünfte mässig verdünnte Natronlauge. Der Luftstrom und damit die Intensität des Rauches wurde so reguliert, dass eine Zigarre etwa $^1/_2$ Stunde vorhielt. Zur Untersuchung der in den verschiedenen Flaschen kondensierten und absorbierten Rauchbestandteile wurde der Inhalt des ersteren grösseren Kolbens, der eine braune, wässerige, stark nach Ammoniak riechende Flüssigkeit darstellte, mit der Ätherweingeistlösung, welche zum Ausspülen des mit harzigen Massen belegten

---

[1]) Zentralblatt für die mediz. Wissenschaften, 1872 S. 641.

[2]) La fumée du tabac, recherches chimiques et physiologiques par le Dr. G. Le Bon (Paris 1880.)

[3]) Journal of the fucerican Chemical Society, Bd. 2 S. 338.

[4]) Dingler's Polytechn. Journal. 1882 Bd. 244. S. 234. ff.

Kühlrohres gedient hatte, vereinigt. Hierauf wurde der grösste Teil des Äthers abdestilliert, wobei sich im Kühlrohr und in der Vorlage erhebliche Mengen kohlensauren Ammons ansetzten. Der Rückstand wurde nach Zusatz von etwas Natronlauge der Destillation im Wasserdampfstrome so lange unterworfen, bis das Übergehende nur noch ganz schwach alkalisch reagierte. Auf der Oberfläche des weisslich trüben Destillates setzte sich ein grünliches Öl ab, welches mittels wiederholter Ätherschichtung abgehoben und nach dem Abdestillieren des Äthers fraktioniert wurde. Das wässerige Destillat wurde nach dem Ansäuern mit Schwefelsäure bis zur Syrupdicke eingedampft, dann unter guter Kühlung mit Natronkalk und Seesand gemischt, und die so erhaltene halbtrockene Masse mit Äther ausgezogen. Der nach dem Abdestillieren des Äthers bleibende Rückstand wurde im Wasserstoffstrom fraktioniert.

Der von den flüchtigen Basen befreite alkalische Kolbeninhalt wurde nun mit Schwefelsäure angesäuert und abermals im Wasserdampfstrome destilliert, bis das Übergehende nicht mehr sauer reagierte. Das Destillat wurde mit Natronlauge schwach übersättigt und bis fast zur Trockene verdampft. Der Rückstand wurde wieder mit Schwefelsäure angesäuert, mit Seesand gemischt und mit Äther ausgezogen. Die nach dem Abdestillieren des letzteren zurückbleibende saure Flüssigkeit wurde fraktioniert. Der so auch von flüchtigen Säuren befreite saure Kolbeninhalt wurde wieder mit Natron übersättigt und eingedampft. Der harzreiche Rückstand wurde darauf mit Seesand aufgerieben, mit Äther extrahiert und der ätherische Auszug auf stickstoffhaltige Basen untersucht. Der Inhalt des 2., 3. und 4. Kolbens wurde in ähnlicher Weise behandelt; nur wurde hierbei auf organische Säuren keine Rücksicht genommen.

Die in der 5. Flasche befindliche Natronlösung wurde auf flüchtige Säuren in der Weise geprüft, dass die in einen geräumigen Kolben gebrachte Flüssigkeit mit Schwefelsäure, welche durch ein Trichterrohr eingeführt wurde, angesäuert und die so in Freiheit gesetzten und durch Erhitzung ausgetriebenen sauren Gase durch Lösungen von Bleiacetat und Silbernitrat geleitet wurden. Beide Absorptionsflüssigkeiten blieben aber stets vollständig klar, so dass also diese Prüfungen nur negative Resultate ergaben. Der im Tabakrauch befindliche Schwefel- und Cyanwasserstoff war mithin in den ersten, freies Ammoniak enthaltenden Kolben zurückgehalten worden.

Aus seinen Resultaten zieht nun Kissling den Schluss, dass beim Zigarrenrauchen nur ein verhältnismässig kleiner Teil des in einer Zigarre enthaltenen Nikotins zerstört wird resp. verflüchtet, während ein relativ grosser Teil in den Rauch übergeht. Obwohl nun dieses Verfahren Kisslings ein ziemlich zuverlässiges und somit der Nikotingehalt des Tabakrauches festgestellt zu sein scheint, so bedarf diese Methode noch einer genaueren Prüfung, um allgemeine Anerkennung dieser Resultate finden zu können. Ich stellte es mir zur Aufgabe, einen Beitrag zur Feststellung des Nikotins im Rauche zu liefern und machte nun zu diesem Zwecke folgende Versuche: Nach dem Vorgang von R. Kissling*) wurden 20 gr. feingepulverten Tabaks in einer geräumigen Porzellanschale unter Gebrauch eines Glasstäbchens mit 10 Ccm einer verdünnten alkoholischen Natronlösung (6 gr. Natronhydrat in 40 Ccm. Wasser gelöst und mit 60 Ccm. 95 prozentigem Weingeist versetzt) durch Umrühren sorgfältig imprägniert. Beim Versuche I., und II. (siehe Tabelle I und II)

*) Kissling, Zeitschrift für analyt. Chemie, B. 22.

wurde alsdann sofort das mässig durchfeuchtete, aber durchaus nicht backende Pulver der Extraktion unterworfen und zwar bediente ich mich hierzu zweier Apparate von Drechsler und Soxhlet; es wurde mittelst eines Glastrichters vorsichtig das Tabakpulver in ein Filter von Fliesspapier, welches vorher in den betreffenden Apparat gebracht worden war, geschüttet. Bei dem Soxhlet'schen Extraktionsapparat brachte ich eine Vereinfachung an, indem ich die innere Steigröhre, wohin sonst das zu Extrahierende gebracht wird, durch eine Hülse von Fliesspapier ersetzte und den Ätherdampf nach Art des Drechslerschen Apparates durch ein aussen befindliches Glasrohr nach dem Kühler leitete. Die Extraktion wurde mit Äther gegen 4 Stunden lang vorgenommen. Hierauf wurde das gewonnene Extrakt, welches eine bräunliche Farbe mit grünlichem Schimmer zeigte, mit ungefähr dem gleichen Volumen destillierten Wassers versetzt und in einem geräumigen Glaskolben der Destillation im Wasserdampfstrom unterworfen. Die Destillation wurde möglichst energisch betrieben und so lange fortgesetzt, bis das Destillat neutral abfloss. Bei Anwesenheit von einer grösseren Menge Äther in dem Extrakte ist es zweckmässig, anfänglich langsam den Wasserdampf zuströmen zu lassen, da sonst bei ungenügender Kühlung zuviel Äther und damit auch Nikotin in die Luft entweicht. Hierauf wurde das Destillat zur Verdunstung des Äthers an freier Luft stehen gelassen oder auch gleich in Behandlung genommen. Ich versuchte beides und fand keine wesentlichen Unterschiede. Nachdem ich das Destillat durch Zusatz von destilliertem Wasser auf das Volumen von 500 Ccm. gebracht hatte, wurde es zur Ermittelung seines Nikotingehaltes der Titration unterworfen, wobei ich mich der Schwefelsäure unter Anwendung von Rosolsäure als Indikator bediente.

Ich titrierte nun jedes Destillat in einzelnen Partien zu je 100 Ccm. wandte hierbei, um gröbere Fehler bei der Titration zu vermeiden, $^1/_{10}$ Normalschwefelsäure an, nachdem ich vorher das zu titrirende, genau abgemessene Destillat mit je 10 Tropfen Rosolsäure gefärbt hatte. Die Einzeltitrationen der von mir angestellten 7 Tabaksversuche ergeben folgende Resultate, die im Allgemeinen so sehr übereinstimmen, dass man sie als richtig ansehen darf:*)

Tabelle I. (D.)

20 gr Tabak	Destillat in Ccm.	Verbrauchte $^1/_{10}$ Normal H_2SO_4 in Ccm.
4 „	100	„ 1,7 „ „
4 „	100	„ 1,7 „ „
4 „	100	„ 1,6 „ „
4 „	100	„ 1,7 „ „
4 „	100	„ 8,4 „ „
Summa	500	„ 8,4 „ „ = 0,6804 % Nikotin.

Tabelle II. (S.)

20 gr Tabak	Destillat in Ccm.	Verbrauchte $^1/_{10}$ Normal H_2SO_4 in Ccm.
4 „	100	„ 1,8 „ „
4 „	100	„ 1,7 „ „
4 „	100	„ 1,7 „ „
4 „	100	„ 1,6 „ „
4 „	100	„ 1,7 „ „
Summa	500	„ 8,5 „ „ = 0,6885 % Nikotin.

*) In allen Versuchen wurden je 20 gr Tabak angewandt.

Den Drechsler'schen Apparat bezeichne ich der Kürze wegen mit D, den Soxhlet'schen mit S.

Tabelle III. (D.)

20 gr Tabak	Destillat in Ccm.	Verbrauchte $^1/_{10}$ Normal H_2OS_4 in Ccm.
24 Stunden wurde das Tabakpulver imprägniert stehen gelassen	100	„ 1,4 „ „
	100	„ 1,4 „ „
	100	„ 1,4 „ „
	100	„ 1,5 „ „
	100	„ 1,4 „ „
Summa	500	„ 7,1 „ „ = 0,5751 % Nikotin.
20 gr Tabak		
„	100	„ 1,45 „ „
„	100	„ 1,5 „ „
„	100	„ 1,45 „ „
„	100	„ 1,4 „ „
„	100	„ 1,4 „ „
Summa	500	„ 7,2 „ „ = 0,5832 % Nikotin.

Zur Kontrole:

Tabelle IV. (S.)

20 gr Tabak	Destillat in Ccm.	Verbrauchte $^1/_{10}$ Normal H_2OS_4 in Ccm
2 Stunden wurde das Tabakpulver imprägniert stehen gelassen.	100	„ 1,5 „ „
	100	„ 1,6 „ „
	100	„ 1,6 „ „
	100	„ 1,5 „ „
	100	„ 1,5 „ „
Summa	500	„ 7,7 „ „ = 0,6237 % Nikotin.

Ausserdem wurden noch zwei Versuche mit Tabak gemacht, wobei

1) 20 gr Tabak = 0,82 % Nikotin und
2) „ „ „ = 0,80 % „ ergaben.

Demnach würden die verbrauchten 140 gr Tabak

0,6804 % Nikotin
0,6885 „ „
0,5751 „ „
0,5832 „ „
0,6237 „ „
0,8200 „ „
0,8000 „ „

7 : 4,7809 = mithin

im Durchschnitt 0,6816 % Nikotin enthalten.

Somit hätte ich nach der Kissling'schen Methode einen Nikotingehalt von durchschnittlich 0,681 % im Tabak, den ich von einem grösseren Geschäft in Erlangen als Pfälzer Tabak gekauft habe, erhalten.

In gleicher Weise behandelte ich Pfälzer Zigarren, die ich von demselben Geschäfte entnahm und stellte ihren Nikotingehalt fest. Die folgenden Tabellen geben eine Übersicht über die einzelnen Resultate der Titrationen:

Tabelle Ia. (D.)

20gr Zigarren	Destillat in Ccm.	Verbrauchte $^1/_{10}$ Normal H_2SO_2 in Ccm.
	100	„ 3,5 „ „
	100	„ 3,4 „ „
	100	„ 3,3 „ „
	100	„ 3,3 „ „
	100	„ 3,3 „ „
Summa	500	„ 16,8 „ „ = 1,3608 % Nikotin.

Tabelle Ia. (D.)

20gr Zigarren	Dest. in Ccm.	Verbrauchte $^1/_{10}$ Normal H_2SO_4 in Ccm.
	100	„ 3,3 „ „
	100	„ 3,5 „ „
	100	„ 3,2 „ „
	100	„ 3,3 „ „
	100	„ 3,3 „ „
Summa	500	„ 16,6 „ „ = 1,3446 % Nikotin.

Tabelle IIa. (S.)

20gr Zigarren	Destillat in Ccm.	Verbrauchte $^1/_{10}$ Normal H_2SO_4 in Ccm.
24 Stunden imprägniert stehen gelassen.	100	„ 2,80 „ „
	100	„ 2,65 „ „
	100	„ 2,75 „ „
	100	„ 2,80 „ „
	100	„ 2,70 „ „
Summa	500	„ 13,7 „ „ = 1,1097 % Nikotin.
20gr Zigarren		
	100	„ 2,9 „ „
	100	„ 2,8 „ „
	100	„ 2,9 „ „
	100	„ 2,9 „ „
	100	„ 2,8 „ „
Summa	500	„ 14,3 „ „ = 1,1583 % Nikotin.

Zur Kontrole der erhaltenen Resultate machte ich noch drei Versuche mit je 20 gr. Zigarren. Bei dem ersten, wurde das Zigarrenpulver 2 Stunden imprägniert stehen gelassen, und ich erhielt hier einen Nikotingehalt von 1,1826 %; bei dem zweiten extrahierte ich sofort nach der Imprägnation des Pulvers und erhielt einen Nikotingehalt von 1,74 %, bei dem dritten Versuche wurde 3 Stunden nach der Imprägnation extrahiert, und die Titration des Destillats ergab, 1,59 % Nikotin. Diese 7 Titrationen ergaben für die verwandten 140 gr Zigarren demnach einen Prozentgehalt von Summa:

1,3608 %	Nikotin
1,3446 „	„
1,1097 „	„
1,1583 „	„
1,1826 „	„
1,5900 „	„
1,7400 „	„

7 : 9,4860 = 1,354

Demnach ergiebt sich für die Zigarren ein Nikotingehalt von 1,354 % im Durchschnitte. Da ferner 1 Zigarre 5,5 gr wog, so kommt auf eine Zigarre 0,0745 gr Nikotin.

Obgleich im Jahre 1889 in einer Arbeit von Popovici „Beitäge zur Chemie des Tabaks“ ausgeführt in der chemischen Abteilung des physiologischen Instituts zu Berlin, eine neue Methode für die Nikotinbestimmung im Tabak angegeben ist, so zog ich bei meinen Versuchen die Kissling'sche vor, weil die Popovicische noch zu wenig erprobt ist und übrigens die Resultate der Polarisationsmethode des letzteren mit dem Be-

funde nach Kissling'schem Verfahren bis auf die zweite Dezimalstelle übereinstimmten, so dass dadurch beide Methoden gleich gut erscheinen. Popovici verfuhr folgendermassen: 20 gr lufttrockenes Tabakspulver wurden mit 10 Ccm. einer alkoh. Natronlösung imprägniert und dann analog der Kissling'schen Methode die Extraktion vorgenommen.

Die ätherische Lösung wurde alsdann in demselben Kolben, welcher das Ätherextrakt am Extraktionsapparat aufgenommen hatte, mit 10 Ccm. einer ziemlich concentrierten salpetersauren Phosphormolybdänsäurelösung geschüttelt. Da das ätherische Extrakt nicht reines Nikotin enthält, sondern auch Ammoniak, Fett und namentlich bei den nicht fermentierten Tabaken auch Chlorophyll, so ist sowohl die Lösung, wie der Phosphor-molybdänsaure Niederschlag entweder grün oder schmutzig grün gefärbt, dabei sehr klar. Der entstandene Niederschlag sinkt sehr leicht zu Boden, so dass die überstehende Ätherschicht abgegossen werden kann. Durch Zusatz von destilliertem Wasser wurde der Niederschlag auf das Volumen von 50 Ccm. gebracht und alsdann das Nikotin durch Hinzufügung von 8 gr. fein gepulvertem Baryumhydroxyd erhalten und die filtrierte Lösung, die fast immer wegen der obengenannten Beimengungen, die wahrscheinlich auch eine partielle Zersetzung erleiden, etwas gelb gefärbt war, behufs Bestimmung in die Polarisationsröhre gebracht und der Drehungswinkel am Polarimeter abgelesen. Man findet nun den Nikotingehalt eines Tabaks, indem man die gefundene Zahl (Minuten) mit dem Koëfficienten 0,00589 multipliziert.

Bevor ich zur Analyse des Tabakrauchs übergehe, will ich in folgender Tabelle eine Übersicht über den Nikotingehalt verschiedener Tabake aufstellen:

Tabelle A.

Die amerikanischen Tabaksorten enthalten:

n. Schlössing	Habanna	1—2 %	2—2,3 % n. Kissling
	Maryland	2,29 „	2 %
	Kentucky	6,09 „	5,35—6,37 %
	Virginia	6,87 „	3,74—4,03 „
			Domingo 0,44—0,82 „

die französischen: 1,8—7,96 % n. Kenoble
die Pfälzer: 1,5 : 2,6 % n. Wittstein
die rumänischen fermentiert: 2,9—3,63 % } Popovici.
„ „ nicht ferm.: 3,13—3,84 „ }

Bei dem Versuche, durch Analyse des Tabakrauches seinen Nikotingehalt zu ermitteln, schlug ich folgendes Verfahren ein.

Es wurden 40 gr Tabak obiger Qualität aus einer Porzellanpfeife mittels einer Wasserstrompumpe geraucht. Die Aspiration und damit die Intensität des Rauchens wurde so reguliert, dass eine ganze Pfeife in zwei Stunden ausgeraucht ward. Der Pfeifenkopf steckte mit seinem Abgussende in dem einen Loche des doppeltdurchbohrten Gummipfropfens, der eine mässig grosse, leere Flasche, an Stelle eines Pfeifenabgusses, luftdicht verschloss. In dem andern Loche des Pfropfens war eine Glasröhre derartig befestigt, dass das eine Ende etwas in die Flasche ragte, während das andere durch einen ungefähr 25 cm langen Gummischlauch mit dem Absorptionsapparate in Verbindung stand, welcher ein System von zwei, je 2 cm im Durchmesser enthaltenden, unter einander communicierenden Glasröhren von 40 cm Länge darstellte. In jede der beiden Röhren wurde vor dem Rauchakte 25 Ccm verdünnte Schwefelsäure gebracht, zur Absorption der basischen Elemente des hindurchgehenden Rauches bestimmt. Diese beiden Röhren waren gleichfalls durch einen doppelt durchbohrten Gummipfropfen luftdicht

verschlossen. Die erste Röhre stand einerseits, wie vorher erwähnt ist, durch einen Gummischlauch mit der Abgussflasche, andrerseits durch einen kurzen Gummischlauch mit der zweiten Absorptionsröhre in Verbindung. Die zweite Röhre communicierte mittels eines Glasrohres, das aus dem zweiten Bohrloche ihres Stopfens herausragte mit einer Wasserstrompumpe. Die ganze Einrichtung des Apparates war so getroffen, dass während des Rauchactes, der Rauch zuerst die Abgussflasche, die zur Abkühlung in ein Gefäss mit kaltem Wasser tauchte, dann die Schwefelsäure in der ersten, ebenso in der zweiten Röhre passierte und endlich von der Wasserpumpe angesogen mit dem abfliessenden Wasser nach aussen entwich. Nach Beendigung eines jedesmaligen Rauchaktes wurde der Inhalt der einzelnen Absorptionsgefässe des Rauchapparates untersucht. Hierbei fand ich regelmässig in der Abgussflasche ungefähr 15—20 Ccm einer braunen, stark nach Tabak und Ammoniak riechenden, zum Teil theerartigen Flüssigkeit. In der ersten Röhre erschien die Flüssigkeit undurchsichtig, dick, dunkelbraun und roch weniger nach Tabak, als nach theerartigen Produkten. Die Flüssigkeit der zweiten Röhre war dunkelgelb, ziemlich durchsichtig und von ausschliesslich theerartigem Geruche und reagierte mehr oder minder sauer, während die Flüssigkeit der ersten Röhre bei den meisten Versuchen alkalisch, bei wenigen aber auch schwach sauer reagierte.

Für die weitere Untersuchung wurden nun diese beiden Absorptionsflüssigkeiten jedesmal zusammengegossen, die Röhren mit destilliertem Wasser gut ausgespült und dann das ganze Produkt in ein Glasgefäss gebracht. Das Gleiche geschah mit dem Inhalte der Abgussflasche, welche für sich behandelt und untersucht wurde wie folgt:

Das Gemenge der Absorptionsflüssigkeiten der beiden Röhren, welches fast ausschliesslich schwach sauer reagiert, wird zunächst durch Zusatz entsprechender Mengen einer schwachen Natronlösung neutralisiert, und um das etwaige Nikotinsalz aus seinen Verbindungen zu lösen, noch dazu mit 16 Ccm einer 5% wässrigen Natronlösung versetzt. Hierauf wird das Ganze der Destillation im Wasserdampfstrom solange unterworfen, bis das übergehende Destillat neutral reagiert. Nachdem dies eingetreten, wird das in einem Glaskolben aufgefangene, stark alkalische Destillat, welches eine etwas weisslich getrübte Farbe mit zahlreichen, auf der Oberfläche schwimmenden, gelblichen, feinen Fetttröpfchen und mehr nach Coniïn als Nikotin riecht, durch Zusatz von destilliertem Wasser auf 500 Ccm in einem markierten Masskolben gebracht; davon werden im Allgemeinen 300 Ccm zur Ermittelung der darin enthaltenen Basen mit Schwefelsäure ($^1/_{10}$ Normal H_2SO_4) titriert unter Anwendung von Rosolsäure als Indikator; die restierenden 200 Ccm werden durch Zusatz verdünnter Salzsäure schwach sauer gemacht und auf geräumigen Porzellanschalen über dem Wasserdampfbad zur Verdunstung bis zur Trockene gebracht. Die so erhaltenen Rückstände, welche ausschliesslich nach Coniïn riechen und eine schmutzigbraune, dünne Kruste am Boden der Schale darstellen, werden mit wenig reinem Alkohol aufgelöst und einzeln in Reagenzgläschen durch Fliesspapier abfiltriert. Die zurückbleibenden, in Alkohol unlöslichen Rückstände, welche wahrscheinlich den Ammonsalzen angehören, werden unberücksichtigt gelassen. Um nun in den einzelnen Filtraten den Nikotingehalt zu finden und nachzuweisen, wandte ich die Methode von Eulenberg und Vohl an.

Ich liess diese einzelnen Filtrate wiederholt bis zur Trockene in den Porzellanschalen verdunsten, löste

die Rückstände mit wenig Alkohol und filtrierte wie oben, um die in Alkohol unlöslichen Produkte vollständig zu eliminieren, was mir auch nach einer dreimaligen Prozedur gelang. Das letzte Filtrat, welches je 1 Ccm an Volumen enthielt, behandelte ich mit einer neutralen weingeistigen Zinkchloridlösung, indem ich jedesmal 1—2 Tropfen davon hinzufügte. Hierauf wurde diese Lösung an der Luft zur Verdunstung gebracht bis zur Trockene. Bald sah man die Zinkverbindung von Nikotin entstehen, indem sich schöne, stark glänzende, rhombische Tafeln und Säulen zunächst am oberen Rande der Flüssigkeit und der Porzellanwand bildeten, welche sich schliesslich zu farrenkrautähnlichen Krystallvegetationen gruppierten. Dieses so erhaltene Salz erscheint luftbeständig, leicht löslich in heissem Weingeist und Wasser, unlöslich in Äther. Eine Probe mit reinem Nikotin, welches ich auf gleiche Art mit derselben Zinkchloridlösung behandelte, zeigte dieselben Krystallbildungen und so konnte ich sicher sein, dass ich durch dieses Verfahren wirklich Nikotin im Tabackrauche gefunden habe. Der Umstand, dass Eulenberg nach dieser Methode kein Nikotin im Rauche fand, mag die Annahme berechtigen, dass er bei der Darstellung der zu untersuchenden Flüssigkeit irgend einen Fehler gemacht haben muss. Diese Methode der Nikotindarstellung aus dem Tabakrauche führt entschieden leichter und schneller zu einem genaueren Resultate, als die weitläufige Kissling'sche. Auch erscheinen mir Kisslings Resultate zu hoch, wenn er gefunden zu haben behauptet, dass z. B. im Tabakrauch eines 2,35 % Nikotin enthaltenden Tabaks, fast 2,05 % gefunden werden. Er behauptet ferner, dass bei nikotinreichen Zigarren verhältnismässig weniger Nikotin in den Rauch übergeht, als bei nikotinarmen, was ich gleichfalls nicht bestätigen kann, da ich im Tabakrauche bei gleicher Behandlung

weniger Nikotinkrystalle gefunden habe als im Zigarrenrauche und zwar proportional dem Nikotingehalt ihrer rohen Produkte.

Aus den gewonnenen Resultaten kann ich mit Sicherheit den Nikotingehalt des Tabakrauches annehmen und zwar ist dieser höchst gering und trägt daher bei seiner grossen Flüchtigkeit weit weniger an den Intoxikationserscheinungen der Tabakraucher seine Schuld. Vielmehr sind es die Pikolinbasen, die bei dem Rauchprozess in grosser Menge auftreten. Dafür spricht auch die Beobachtung, dass beim Rauchen von Weidenblättern, spanischem Rohre und dergleichen mehr, ganz ähnliche Intoxikationserscheinungen auftreten und ferner, dass das Tabakrauchen im Freien weit mehr vertragen wird, als in einem engen Zimmer, weil an der freien Luft die Picolinbasen viel eher entweichen können und so dem Organismus weniger einverleibt werden. Ich fand ferner, dass beim Rauchen aus einem Pfeifenkopf viel mehr basische Elemente und Nikotin aufgefangen werden, als beim Zigarrenrauchen aus einer kurzen Holzspitze, deshalb kann man wohl annehmen, dass die schädlichste Art des Rauchens aus kurzen Pfeifen, weniger schädlich aus langen Pfeifen und relativ am unschädlichsten das Zigarrenrauchen aus längeren Spitzen sei, dass endlich feuchte Zigarren, weil die Basen schlecht nach aussen entweichen können, ferner die Destillation derselben viel schneller und in grösserer Menge vor sich geht und in den Mund des Rauchers gelangt, gesundheitsschädlicher sind als gutgelagerte, trockene Zigarren. Zur Erläuterung dieser gewonnenen Resultate, mögen folgende Tabellen dienen.

Im I. Versuche wurden 80 gr. Tabak obiger Qualität auf die bekannte Weise verraucht. Das Destillat wurde durch destilliertes Wasser auf 600 gr. gebracht, davon 300 gr. mit $^1/_{10}$ Normal $H_2 SO_4$ ti-

triert. Im Versuche II., III., IV., wurden je 40 gr. Tabak verraucht, auf 600 gr. das Destillat gebracht, und jedesmal davon 300 gr titriert. Die Resultate ergaben an Basen eine Menge, die aus der Tabelle I ersehen werden kann:

Tabelle I.

	Verrauchte Tabakmenge in gr.	Menge des titriertenDestillatesi. Ccm.	angewandte $^1/_{10}$ Normal H_2SO_4 in Ccm.
1)	40	300	51,2
2)	20	300	17,5
3)	20	300	18,5
4)	20	300	10,9
	100	1200	106,7

Dazu:

Inhalt des Abgusses zu	Volumen des titrierten Destillates in Ccm.	angewandte $^1/_{10}$ Normal H_2SO_4 in Ccm.
I + II	300	101,5
III + IV	300	76,5
1) 2) 3) 4)	600	177,0

Es wurden demnach bei der Titration des Rauchproduktes von 100 gr. Tabak 283,7 Ccm. $^1/_{10}$ Normalschwefelsäure verbraucht; 1 gr. würde demnach 2,837 Ccm. $^1/_{10}$ Normalschwefelsäure verbrauchen.

Vergleichen wir dieses Resultat, der titrierten Destillation des rohen Tabakextraktes, so sehen wir, dass hier 1 gr. Tabak im Durchschnitt 0,39 Ccm. $^1/_{10}$ $H_2 SO_4$ und der Unterschied 2,447 Ccm. beträgt. Also es sind in dem Rauchdestillate soviel basische Elemente mehr vorhanden als im rohen Tabakdestillat, als das Verhältnis dieser beiden Zahlen angiebt; davon ist auf das Nikotin bei dem Rauchdestillate nur ein Bruchteil zu beziehen.

Ferner machte ich 3 Versuche mit Zigarren, die ich aus kurzen Halbspitzen verrauchen liess. Die Titration ergab folgende Resultate.

Tabelle II.

Zigarren		Volumen in Ccm. des Titrates.	verbrauchte Schwefelsäure ($^1/_{10}$ Normal H_2SO_4) in in Ccm.
Zahl	Gewicht gr		
6	33	500	130,0
5	27,5	500	91,0
9	49,5	500	207,0

Es haben somit 20 Zigarren von 110 gr. Gewicht 428 Ccm. $^1/_{10}$ Norm. $N_2 SO_4$ bei der Titration erfordert, also käme auf eine Zigarre = 5,5 gr., 21,4 Ccm. $^1/_{10}$Normal $N_2 SO_4$ und auf 1 gr. Zigarre 3,89 Ccm. $^1/_{10}$ Normal $N_2 SO_4$. Endlich machte ich noch drei Versuche mit zerschnittenen Zigarren von derselben Qualität, indem ich jedesmal 20 gr, davon in einem Pfeifenkopf mit einem Abguss (siehe beim Tabakrauchen) auf gleiche Art verrauchen liess. Ich erhielt hierbei folgende Resultate, welche aus Tabelle III ersichtlich sind:

Tabelle III.

Nummer.	Zigarrentabak in gr	Volumen des Titrater in Ccm.	Verbrauchte $^1/_{10}$ Normal H_2SO_4 in Com.
1	20	500	104,0
2	20	500	112,0
3	20	500	98,0
	60	1500	314,0

Dazu:

Nummer.	Abguss zu:	Volumen des Titrates in Ccm.	Verbrauchte $^1/_{10}$ Normal H_2SO_4 in Ccm.
1	„	500	78,5
2	„	500	57,0
3	„	500	79,5
		1500	215,0

Demnach wurden bei der Titration des Rauchproduktes von 60 Zigarren im Pfeifenkopfe 529 Ccm. $^1/_{10}$ Normale H_2SO_3 verbraucht, also käme hier auf 1 gr. Zigarre: 8,81 Ccm. $^1/_{10}$ Normal H_2SO_4. Vergleichen wir nun, die verbrauchte Menge von $^1/_{10}$ Normal H_2SO_4 bei den in der Spitze und in der Pfeife als Tabak gerauchten Zigarren, auf 1 gr. Zigarre bezogen, so finden wir diesen grossen Unterschied von 8,81 Ccm. $^1/_{10}$ Normal H_2SO_4

3,89

4,92 Ccm.

$^1/_{10}$ Normal H_2SO_4. Dieses Resultat entspricht dem Gehalt der erhaltenen Basen bei dem Rauchen aus

der Pfeife und aus der Spitze. Beim Pfeiferauchen gehen demnach unstreitig viel mehr basische Elemente des Tabakrauches in den Organismus über, als beim gewöhnlichen Rauchen von Zigarren ohne oder mittels einer Spitze. Dasselbe Ergebnis erhielt ich bei dem Vergleiche der Menge der Nikotinkrystalle, die verhältnismässig grösser ist bei Zigarren, die aus der Pfeife wie bei solchen die aus der Spitze geraucht worden sind; jedoch ist der Nikotingehalt des Tabakswie des Zigarrenrauches immer noch zu gering, um Intoxikationserscheinungen bei einem Gewohnheitsraucher hervorrufen zu können.

Somit glaube ich, am Schlusse meiner Auseinandersetzung, in Folge meiner erhaltenen Resultate bei den einzelnen Versuchen, die Behauptung kundgeben zu dürfen, dass die bei Tabakrauchern öfter beobachteten Intoxikationserscheinungen weniger auf das Nikotin, als vielmehr auf die Pikolinbasen zu beziehen seien. Somit hätten meine Resultate mich veranlasst die Mitte zwischen den Ansichten Eulenbergs und Vohls einerseits und denen Kissling's andrerseits zu vertreten.

Zum Schlusse sei es mir vergönnt, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. Rosenthal, für die Anregung zu dieser Arbeit, sowie Herrn Dr. Schulz für seine Unterstützung meinen wärmsten Dank auszusprechen.

Litteratur.

Husemann, die Pflanzenstoffe (Toxikologie).
Virchow's Archiv für pathol. Anatom. 44. IV. F., Bd. 10 und 8.
Dingler's polytechnisches Journal. Bd. 244 (1882).
Eulenberg und Vohl, vierteljahr. Schrift für gerichtliche und öffentliche Medizin N. F. XIV, XV.
Heubel, Centralblatt der mediz. Wissenschaften X (1872).
Schmiedeberg, Untersuchungen über Giftwirkungen am Froschherzen, Berichte der mathem.-physikal. Klasse der K. Sächs. Gesellschaft der Wissenschaften. Leipzig 1870.
Volkmann, Sammlung klinisch. Vorträge Nr. 122. (1877).
Popovici-Beiträge zur Chemie des Tabaks. (1889).
Pflüger's Archiv für Physiologie Bd. 10.224; 12.259; 5.315; 9.300; 21. 27.392; 28.330; 14.375; 15,484.